Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Walter Frey

Der Polypeptidspiegel des menschlichen Serums und seine Schwankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Rita von May-Rettich
von Bern

Bern - Buchdruckerei Steiger - 1942

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Walter Frey

Der Polypeptidspiegel des menschlichen Serums und seine Schwankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Rita von May-Rettich
von Bern

Bern - Buchdruckerei Steiger - 1942

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Walter Frey von der Medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. A. v. Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALT

Seite

Einleitung 5

Kurzer Ueberblick über den Polypeptidstoffwechsel beim Menschen 6

Die verschiedenen Methoden zur Dosierung der Polypeptide des Serums 8

Beschreibung der bei den folgenden Untersuchungen angewandten Polypeptiddosierungsmethode 10

Der Polypeptid-Stickstoff des Serums beim Normalen . . 13

Besprechung eigener Ergebnisse:

Der Polypeptidspiegel des Serums bei Nierenerkrankungen 15

Der Polypeptidspiegel des Serums bei Lebererkrankungen 19

Der Polypeptidspiegel des Serums bei endogenem Eiweisszerfall 22

Zusammenfassung 26

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547623_0018

Einleitung.

Die Polypeptide sind Substanzen, die eine Zwischenstellung einnehmen zwischen Eiweisskörpern und Aminosäuren. Sie entstehen beim Abbau von Eiweisskörpern und stellen Kombinationen von mehreren Aminosäuren dar. *E. Fischer* gelang es, durch säureamidartige Verbindung der Carboxylgruppe einer Aminosäure mit der Aminogruppe einer anderen Aminosäure Polypeptide synthetisch herzustellen. So entsteht z. B. durch Aneinanderkoppelung von 2 Molekülen Glykokoll das Glycylglycin, ein Dipeptid:

$$NH_2 . CH_2 . COOH + NH_2 . CH_2 . COOH =$$
$$NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH + H_2O$$

Je nach der Zahl der Aminosäuren nennt man die so zusammengesetzten Verbindungen Di-, Tri-, Tetra- usw. Peptide und Polypeptide. Das Charakteristikum dieser Verbindungen ist also das Vorkommen der Bindung CO.NH, auch *Peptid*bindung genannt.

Es ist nun gelungen, lange Ketten von Aminosäuren mit Peptidbindung darzustellen, welche in einigen Eigenschaften den Peptonen[1]) gleichen, die hochmolekulare Spaltprodukte der Eiweisskörper sind und aus diesen durch Auflösung von Peptidbindungen mittels Enzymwirkung, z. B. durch das Pepsin, die Proteinase des Magens, und Wasseraufnahme entstehen. Auch zeigen die Polypeptide verschiedene eiweissähnliche Reaktionen, wie die Biuretreaktion, Aussalzung mit Ammoniumsulfat, Spaltbarkeit durch Fermente. Es ist also möglich, dass die Eiweisskörper, ebenso wie die Peptone, ein durch Nebenvalenzen verbundenes Aggregat von Polypeptidketten sind.

Aus all dem geht hervor, dass es sich bei den Polypeptiden nicht um eine klar umrissene Gruppe von Substanzen handelt, sondern um eine Reihe von Zwischenprodukten beim Eiweissabbau, deren obere Grenze noch nicht genau feststellbar ist.

---

[1]) Man unterschied früher zwischen aussalzbaren Eiweisspaltprodukten = Albuminosen und nicht aussalzbaren Eiweisspaltprodukten = Peptonen. Man nahm an, dass letztere aus kleineren Molekülen bestehen als die Erstgenannten. E. Fischer und Abderhalden zeigten aber, dass die Aussalzbarkeit nicht von der Molekulargrösse, sondern von der Art der im Molekül enthaltenen Aminosäuren abhängt. Man liess daher den Unterschied fallen und bezeichnet jetzt, falls man den Begriff überhaupt noch anwendet, alle höheren Eiweissspaltprodukte als Peptone.

Kurzer Ueberblick über den Polypeptidstoffwechsel beim Menschen.

Seit Jahrzehnten beschäftigen sich viele Autoren mit der Frage des Vorkommens höherer Eiweisspaltprodukte im Blut. Der Lösung der Frage standen hauptsächlich die unzulänglichen Methoden zur quantitativen Erfassung dieser Stoffe im Wege. Erst 1921 gelang es *A. Hahn* und gleichzeitig, aber unabhängig von ihm, *E. Wolff*, eine brauchbare Methode zur Bestimmung dieser Substanzen zu finden. Seither bearbeiteten Forscher der verschiedensten Länder dieses Gebiet, es wurden später noch einige weitere, ebenfalls brauchbare Bestimmungsmethoden entdeckt und heute ist das Vorkommen polypeptidartiger Stoffe im Blut einwandfrei festgestellt.

Nach den Forschungsergebnissen der letzten Jahre scheinen nun folgende Verhältnisse beim Polypeptidstoffwechsel vorzuliegen:

Die im strömenden Blut des Gesunden vorkommenden Polypeptide stammen aus zwei Quellen,

1. aus den beim physiologischen Abbau des Körpergewebes frei werdenden Eiweisskörpern (*endogene* Polypeptide),
2. aus dem Eiweiss der zugeführten Nahrung (*exogene* Polypeptide).

Für den Eintritt der letzteren ins Blut gilt folgender Mechanismus:

> Durch die Proteinasen und Peptidasen des Verdauungstraktus wird zwar der grösste Teil der Eiweisskörper zu Aminosäuren abgebaut, es kann aber bei Anwesenheit einer relativ grossen Menge von Eiweissabbauprodukten im Darm ein kleiner Teil dem vollständigen Abbau entgehen und in Polypeptidform resorbiert werden. (Vgl. *Kotschneff, Cristol, Puech, Martens, Fiessinger, Herbain, Lançon* und eigene Versuche, Tab. 1.)

Die für die Konstanterhaltung des Polyeptidspiegels im Blut notwendige Ausscheidung der Polypeptide geschieht auf folgenden Wegen:

1. scheiden die *Nieren* normalerweise Polypeptide aus (nach *Fiessinger* 0,7 mgr%) [1],
2. spielt auch die *Leber* nach Ansicht der meisten Autoren eine Rolle im Polypeptidstoffwechsel, indem sie einen Teil der Polypeptide fixiert, zu Aminosäuren abbaut und aus diesen durch Desaminierung Ammoniak und Harnstoff bildet,
3. soll ein Teil der Polypeptide in den *Geweben*, besonders in den Muskeln, dem Wiederaufbau neuer Eiweisskörper dienen. (Vgl. *Duval, Roux, Goiffon.*)

---

[1]) Vgl. auch Goiffon und Spaey.

TABELLE 1

Der Polypeptid-N des Serums bei Muskelarbeit und peroraler Eiweisszufuhr.

1. Fall:

20. I. 40	8 Uhr, nüchtern, in vollständiger Körperruhe	8,47 mgr% P. N.
20. I. 40	12 Uhr, nüchtern, nach intensiver Muskelarbeit von 11 bis 12 Uhr	7,70 mgr% P. N.
21. I. 40	13 Uhr, nach eiweissreicher Mahlzeit, um 11 Uhr, in Körperruhe	11,27 mgr% P. N.

2. Fall:

6. III. 40	10 Uhr, nüchtern, in vollständiger Körperruhe	9,10 mgr% P. N.
6. III. 40	12 Uhr, nüchtern, nach intensiver Muskelarbeit von 11 bis 12 Uhr	7,42 mgr% P. N.
7. III. 40	8 Uhr 30, nach eiweissreicher Mahlzeit um 6 Uhr, in Körperruhe	10,64 mgr% P. N.

3. Fall:

20. V. 40	8 Uhr, nüchtern, in vollständiger Körperruhe	7,23 mgr% P. N.
20. V. 40	11 Uhr, nüchtern, nach intensiver Muskelarbeit von 10 bis 11 Uhr	6,31 mgr% P. N.
21. V. 40	10 Uhr, nach eiweissreicher Mahlzeit um 7 Uhr 30, in Körperruhe	9,10 mgr% P. N.

Die verschiedenen Methoden zur Dosierung der Polypeptide des Serums.

Zur quantitativen Bestimmung der Polypeptide des Serums gibt es mehrere Methoden. Keine von ihnen kann Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben, da die Polypeptide eine ganze Stufenleiter von Substanzen darstellen, welche von einfachen Dipeptiden bis zu Polypeptiden mit ausserordentlich grossem Molekulargewicht[1]) reicht, so dass eine genaue Abgrenzung, besonders nach oben, wo der Uebergang zu den Eiweisskörpern stattfindet, nicht möglich ist. Aus diesem Grunde weisen auch die bis jetzt gemachten Untersuchungen, je nach der Methode, sehr verschiedene absolute Werte auf, so dass bei einem Vergleich eigentlich nur die relativen Werte Schlüsse zu ziehen erlauben.

Die hauptsächlich in Anwendung kommenden Methoden sind:

1. Die Zwei-Stickstoff-Bestimmungsmethode, deren Prinzip von *Hahn* und *Wolff* entdeckt und durch *Cristol* und *Puech* weiter ausgearbeitet worden ist. Sie besteht in einer zweimaligen Enteiweissung des Serums, einmal mit Phosphorwolframsäure und ein anderes Mal mit Trichloressigsäure. Bestimmt man den Stickstoffgehalt der beiden so erhaltenen Filtrate mittels des Mikro-Kjeldahl-Verfahrens, so zeigt sich, dass der Stickstoffgehalt des Trichloressigsäure-Filtrats höher ist als der des Phosphorwolframsäure-Filtrats. Die sich daraus ergebende Differenz entspricht dem Polypeptidstickstoff.

Die Phosphorwolframsäure wurde von *Terroine* auch als «précipitant étendu» bezeichnet, da durch sie alle grösseren Moleküle, d. h. die Eiweisskörper und die Polypeptide, gefällt werden und nur die kleinen Moleküle, die nicht kolloidalen Stoffe, im Filtrat erscheinen. Im Gegensatz dazu nannte *Terroine* die Trichloressigsäure «précipitant restreint», da sie nur die ganz grossen Moleküle der Eiweisskörper fällt und Moleküle, die unterhalb dieser Grössenordnung liegen, wie die Polypeptide, nicht mehr erfasst und sich diese dann zusammen mit den übrigen stickstoffhaltigen Bestandteilen des Serums im Filtrat vorfinden.

Burstein modifiziert diese Methode so, dass er zuerst ein Trichloressigsäure-Filtrat herstellt und diesem Filtrat eine Phosphorwolframsäurelösung hinzufügt. Der Niederschlag enthält dann die Polypeptide, deren Stickstoffgehalt nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren bestimmt wird.

Die Zwei-Stickstoff-Bestimmungsmethode ist vom chemischen Standpunkt aus betrachtet natürlich nicht ganz exakt. Bei der Phosphorwolframsäurefällung sollen nach *Martens* und *Terroine*

[1]) Das von E. Fischer synthetisch aus 18 Aminosäureresten bereitete Octadecapeptid besitzt ein Molekulargewicht von 1213.

einige Tripeptide dem Fällungsmittel entgehen und im Filtrat erscheinen, während manche Aminosäuren, wie z. B. Arginin und Lysin bei der Fällung miterfasst werden. Bei der Trichloressigsäurefällung hingegen sollen manche Polypeptidmoleküle im Niederschlag zurückgehalten werden, während die Koagulation der Eiweisskörper oft nicht ganz vollständig ist. (Vgl. *Martens.*) Vom klinischen Gesichtspunkt aus kommt es jedoch nicht so sehr auf die absolute Genauigkeit der durch diese Methode erhaltenen Werte an, sondern darauf, dass dem so erhaltenen Differenz-Stickstoff als *wesentlicher* Bestandteil Polypeptide zugrunde liegen und die Fehlerquellen in relativ kleinen Grenzen schwanken.

2. Die Säurehydrolyse-Methode wurde von *Hiller* und *van Slyke* vorgeschlagen und von *Martens* praktisch angewandt. Sie beruht darauf, dass man zuerst den Stickstoffgehalt der Aminosäuren eines mit Wolframsäure enteiweissten Serums mittels der colorimetrischen Methode von *Folin* quantitativ bestimmt. Dann wird das Trichloressigsäure-Filtrat des gleichen Serums einer Säurehydrolyse unterworfen, wobei die Polypeptide durch hydrolytische Spaltung in Aminosäuren übergeführt werden. Der Stickstoffgehalt der Aminosäuren des so behandelten Filtrats wird darauf wieder nach *Folin* bestimmt und aus der Differenz der beiden Bestimmungen die Menge des Polypeptidstickstoffs berechnet.

Die Fehlerquellen dieser Methode liegen nach *Terroine* darin, dass durch die Hydrolyse nicht alle Polypeptidmoleküle gespalten werden und andererseits manche Aminosäuren abgebaut werden. *Becher* und *Herrmann* wenden ein, dass durch die Säurehydrolyse auch Aminosäuren wie Glykokoll und Glutamin frei werden, die vorher an Benzoësäure, Phenylessigsäure und Indolessigsäure gebunden waren, und daher die durch das Differenz-Verfahren erhaltenen Werte nicht allein auf die Polypeptide bezogen werden können.

3. Der Tyrosin-Index der Polypeptide wurde von *Goiffon* und *Spaey* eingeführt. Das Serum wird dabei wieder einerseits mit Wolframsäure, andererseits mit Trichloressigsäure enteiweisst. Jedem der beiden Filtrate wird das sogenannte Phenolreagenz von *Folin* und *Denis* zugefügt, das mit dem Phenolkern des Tyrosins eine Farbreaktion ergibt, deren Intensität von der Menge der im Filtrat vorhandenen Phenolkerne abhängt. Durch Vergleich mit dem Colorimeter von *Duboscq* wird die Menge des Tyrosins in beiden Filtraten festgestellt. Die Differenz dieser Werte entspricht ungefähr der Menge des Polypeptidstickstoffs in dem betreffenden Serum und wird als Tyrosin-Index ausgedrückt. Diese Methode ist wohl eine der ungenauesten, da nicht in allen Polypeptiden Tyrosin enthalten ist, aber sie hat den Vorteil der Einfachheit und man benötigt nur sehr wenig Serum dazu, so dass sie aus diesen Gründen von vielen Autoren benützt wird.

Beschreibung der bei den folgenden Untersuchungen angewandten Polypeptiddosierungsmethode.

Es ist wichtig, dass man sich bei Untersuchungen über Polypeptide an *eine* Methode hält und diese unter stets genau gleichen Bedingungen beibehält. Nur dann lässt sich ein wirklicher Einblick in den Polypeptidstoffwechsel beim Normalen und bei krankhaften Zuständen gewinnen. Die Methode soll möglichst wenig Fehlerquellen enthalten und muss mit relativ geringen Blutmengen ausführbar sein.

Ich habe bei meinen Untersuchungen die Zwei-Stickstoff-Bestimmungsmethode, die nach Ansicht der meisten Autoren die genauesten Resultate liefert, mit einigen Modifikationen angewandt, wobei ich die von *Fliessinger, Olivier* und *Herbain* angegebene Technik benützte.

Material:

5 ccm Serum[1])
Natriumwolframat 10 %ig
Schwefelsäure 2/3 n
Trichloressigsäure 20 %ig
Phosphor-Schwefelsäure-Mischung
  Acidum sulfuricum purum d = 1,84, 1 Lt. = 1,84 kg
  Anhydridum acidi phosphorici = 0,200 kg
Kalium-Kupfersulfat-Mischung
  Kal. sulfur. 75,0
  Cupr. sulfur. 15,0
Natrium hydr. solut. 30 %ig
Schwefelsäure 1/100 n
Natrium hydr. 1/100 n
Alkohol. Methylrotlösung
  Methylrot 0,025
  Spiritus 37,5
  Aqua dest. ad. 50,0
Aqua bidest.

Reagenz- und Zentrifugengläser
Erlenmeyer-Kölbchen à 60 und 100 ccm
Pipetten à 1, 2, 5 und 10 ccm
Glastrichter, 5 cm Durchmesser
Faltentrichter, extra hart, 12,5 cm Durchmesser
Mikro-Kjeldahlkolben à 75 ccm

[1]) Das hierzu notwendige Blut wird 4—6 Stunden vorher entnommen und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das nach dieser Zeit gebildete Serum wird 10 Minuten lang zentrifugiert, um die letzten darin suspendierten Erythrocyten zu entfernen.

Gestell zum Erhitzen der Mikro-Kjeldahlkolben
Destillationsapparat von Pregl
Mikro-Büretten à 5 ccm.

A. Herstellung der Filtrate.

Hierbei ist es notwendig, mit äusserster Genauigkeit vorzugehen, immer die gleichen Konzentrationen zu benützen und die gleiche Reihenfolge bei der Fällung einzuhalten. Die dazu notwendigen Reagenzien sollen stets frisch sein (nicht älter als 6 Wochen). Sie sind kühl aufzubewahren und gut vor Licht- und Luftzutritt zu schützen. Auch ist es wichtig, die Reagenzien immer von der gleichen Stelle zu beziehen, da die verschiedenen Präparate nicht gleichwertig sind. Dies gilt besonders für das Natriumwolframat. (Vgl. *Becher* und *Herrmann.*)

1. *Wolframsäure-Filtrat nach Folin Wu.*
   2 ccm Serum
   14 ccm Aqua bidest.
   2 ccm Natriumwolframat 10 %ig
   2 ccm Schwefelsäure 2/3 n
2. *Trichloressigsäure-Filtrat.*
   2 ccm Serum
   16 ccm Aqua bidest.
   2 ccm Trichloressigsäure 20 %ig

Die beiden Gemische sind während einiger Minuten in Erlenmeyer-Kölbchen zu schütteln und dann zu filtrieren, wobei die ersten Tropfen abzufangen und wieder zurückzuschütten sind. Jedes Filtrat wird hierauf wie folgt weiterbehandelt:

B. Veraschung.

10 ccm Filtrat
1 ccm Phosphor-Schwefelsäure-Mischung
1 Messerspitze Kalium-Kupfersulfat-Mischung (als Katalysator)

Dieses Gemisch wird in einem Mikro-Kieldahlkolben unter dem Abzug über einer kleinen Flamme erhitzt. Wenn die Flüssigkeit zu einem hellblauen Sirup eingekocht ist, noch ca. 3 Minuten weitererhitzen. Dem abgekühlten Veraschungsgemisch werden einige Tropfen Aqua bidest. zugefügt.

C. Destillation und Titration.

Dampfentwickler und Kühlvorrichtung des Destillationsapparates von *Pregl* werden in Gang gesetzt. Sobald sich ein gleichmässig starker Dampf entwickelt, wird das Veraschungsgemisch in den Kolben des Destillationsapparates entleert und der Kjeldahlkolben 4 mal mit einigen ccm Aqua bidest. nachgespült. In die Vorlage kommen 5 ccm Schwefelsäure 1/100 n (bei stark erhöhten Rest-Stickstoffwerten des Serums entsprechend mehr), dazu 2 Tropfen der alkoholischen Methylrotlösung. Nun gibt man zu

dem Veraschungsgemisch noch 10 ccm Natr. hydr. sol. 30 %ig. spült mit Aqua bidest. nach und öffnet das Ventil für den aus dem Dampfentwickler kommenden Dampfstrom, der in gleichbleibender Stärke durchgelassen werden soll. Der Kolben selbst wird nicht erhitzt; es erfolgt also eine indirekte Destillation des durch Zugabe von Natr. hydr. in Freiheit gesetzten Ammoniaks. Man destilliert ca. 3 Minuten lang bei eintauchendem Kühlrohr und guter Kühlung, wonach die Vorlage etwa 15—17 ccm Flüssigkeit enthalten soll. (Sollte sich während der Destillation die rote Farbe der sauren Vorlageflüssigkeit durch einen Ueberschuss an Ammoniak verändern, so muss die Vorlage sofort mit 1/100 n Schwefelsäure beschickt werden.) Nach 3 Minuten senkt man die Vorlage und destilliert noch 1 Minute weiter. Zum Schluss wird das Kühlrohr mit einigen ccm Aqua bidest. abgespült und die Vorlageflüssigkeit sofort mit Natr. hydr. 1/100 n bis zum Farbumschlag titriert, wobei der Titer der Natronlauge vorher genau bestimmt sein muss.

Nach jeder Destillation muss der Apparat mittels Vakuum entleert werden; dann wird der Dampfstrom während einiger Minuten durch den leeren Kolben geschickt und endlich wird Aqua bidest. vom Kühlrohr aus aspiriert, damit der Apparat tadellos sauber zur nächsten Destillation bereit ist.

Bei jeder Versuchsreihe ist ein Leerversuch zu machen, um die durch etwaige Verunreinigungen der Reagenzien bedingten Fehler zu korrigieren. Man giesst zu diesem Zweck ein Gemisch von 10 ccm Aqua bidest., 1 ccm Phosphor-Schwefelsäure-Mischung und etwas Kalium-Kupfersulfat-Mischung in den Kolben des Pregl'schen Apparates und destilliert und titriert wie oben angegeben. Ausserdem sollte man zur Erzielung grösster Genauigkeit bei jedem Versuch ein Doppel machen. Man benötigt dann statt 5 ccm 10 ccm Serum.

D. Berechnung.

1 ccm Schwefelsäure 1/100 n wird durch 0,17 mgr Ammoniak neutralisiert und entspricht 0,14 mgr Stickstoff.

Man subtrahiert also die beim Titrieren zur Neutralisation notwendige Menge Natr. hydr. 1/100 n von der Menge der vorgelegten Schwefelsäure 1/100 n und erhält so diejenige Menge Schwefelsäure, die bei der Destillation durch Ammoniak neutralisiert wurde. Bezeichnet man diese Menge als X[1]), so ist:

$X_1 . 0{,}14 . 100 =$ mgr% Wolframsäure-Filtrat-N im Serum

bezw.

$X_2 . 0{,}14 . 100 =$ mgr% Trichloressigsäure-Filtrat-N im Serum

Trichloressigsäure-Filtrat-N minus Wolframsäure-Filtrat-N = mgr% Polypeptid-N im Serum.

[1]) Bei X müssen noch die Korrekturen für Titer und Leerversuch angebracht werden.

Der Polypeptid-Stickstoff des Serums beim Normalen.

Die von den verschiedenen Autoren für den Polypeptid-N des Serums gefundenen Normalwerte sind sehr verschieden, je nach der angewandten Dosierungsmethode. Aber auch bei ein und derselben Methode sind grosse Unterschiede festzustellen, da die Werte sehr stark von der Konzentration der zur Eiweissfällung benützten Reagenzien abhängen.

Bis jetzt wurden folgende Ergebnisse publiziert:

1. *Zwei-Stickstoff-Bestimmungsmethode.*

Cristol und Puech	2—3 mgr%	
Fiessinger, Lançon u. Herbain	4—6 mgr%	
Claude, Masquin, Dublineau und Bonnard	3—5,5 mgr%	
Boneill	7—10 mgr%	
Hahn	bis 10 mgr%	
Benedetti	1,9—6,0 mgr%,	Mittelwert 2,5 mgr%
Marino	1,6—2,2 mgr%	
Manzini	3,2 mgr%	
Sannicandro	1,4—4,9 mgr%,	Mittelwert 3,0 mgr%
Larizza	1,3 mgr%,	Mittelwert 2,21 mgr%
Prunell y Srta. und Canale	1,5—2,2 mgr%	
Lambret und Driessens	2—5 mgr%	

2. *Säurehydrolyse-Methode.*

Martens	1,24—5,85 mgr%,	Mittelwert 3,51 mgr%
Hiller und van Slyke	2—3 mgr%	
Blau	0,86—0,89 mgr%	
Taubes	0,0 mgr%	
Hülse und Strauss	1,4—3,0 mgr% [1])	
Becher und Herrmann	1—3 mgr%,	Mittelwert 2,3 mgr%

3. *Tyrosin-Index.*

Goiffon und Spaey	1,5—2,5 mgr%
Ciacalteu und Tanasecu	2,5—4,5 mgr%
Duval und Roux	2,0 mgr%

Um das Phänomen der Desaminierung zu verdeutlichen führte *Fiessinger* 1926 den sogenannten *Desaminierungs-Index* ein, welchen er folgendermassen formulierte:

$$\frac{\text{Polypeptid-N des Serums}}{\text{Gesamten, nicht von Eiweisskörpern stammenden N des Serums}} = (\text{Trichloressigsäure-Filtrat-N})\ ^{2}).$$

[1]) Diese Werte sollen angeblich innerhalb der Fehlergrenze liegen.
[2]) Siehe Seite 14.

Dieser Quotient stellt also die Beziehung dar zwischen dem noch aminierten Nichteiweiss-N und dem gesamten, zum grössten Teil schon desaminierten Nichteiweiss-N.

Der Index beträgt beim Normalen:

nach Fiessinger, Lançon, Herbain und Olivier	0,20—0,25
« Boneill	0,25—0,30
« Benedetti	0,08
« Larizza	0,04—0,1, im Mittel 0,07

TABELLE 2

Der Polypeptid-N des Serums bei Normalen.

Fall	Alter in Jahren	Wolframsäure-Filtrat-N in mgr%	Trichloressig-säure-Filtrat-N in mgr%	Polypeptid-N in mrg %	D. I.
1	26	21,28	28,56	7,28	0,25
2	28	28,28	35,21	6,93	0,20
3	17	19,88	25,48	5,60	0,22
4	35	21,28	29,40	8,12	0,28
5	44	20,02	29,89	9,87	0,33
6	50	17,50	24,78	7,28	0,29
7	55	23,80	33,60	9,80	0,29
8	24	20,44	29,54	9,10	0,31
9	26	23,73	32,20	8,47	0,26
10	24	23,52	32,06	8,54	0,27
11	24	25,20	33,74	8,54	0,25
12	24	28,70	34,86	6,16	0,18
13	26	23,52	31,78	8,26	0,26
14	30	26,32	33,88	7,56	0,22
15	26	19,18	28,28	9,10	0,32
16	30	26,18	35,28	9,10	0,26
17	27	28,56	35,56	7,00	0,20
18	14	19,18	28,00	8,82	0,32
Mittelwerte:		23,14	31,23	8,085	0,26

[2]) Dieser Begriff ist identisch mit demjenigen des Rest-N, doch pflegt man bei uns im allgemeinen den Stickstoff des Wolframsäure-Filtrats, der hauptsächlich von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Aminosäuren stammt und in dem kein Polypeptid-N enthalten ist, als «Rest-N» zu bezeichnen. Aus praktischen Erwägungen soll, wenn in den nachfolgenden Abschnitten von «Rest-N» die Rede ist, weiterhin der Stickstoff des Wolframsäure-Filtrats darunter verstanden werden, der normalerweise 20—35 mgr% beträgt. Doch muss man sich klar darüber sein, dass diese Bezeichnung nicht ganz richtig ist und exakterweise nur dem Trichloressigsäure-Filtrat-N zukommt.

Besprechung eigener Ergebnisse.

Die von mir gefundenen Normalwerte für den Polypeptid-N des Serums sind etwas höher als die der meisten Autoren, was durch die geringe Konzentration der von mir zur Eiweissfällung benützten Reagenzien erklärbar ist. Es können aber, wie schon oben ausgeführt wurde, weder meine Werte noch diejenigen anderer Autoren Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben. Vom klinischen Gesichtspunkt aus sind hauptsächlich die *relativen* Werte von Bedeutung und bei diesen ist es günstig, wenn sie nicht zu klein sind, da dann die Fehlergrenze relativ niedriger wird.

Meine Untersuchungen nahm ich an 18 gesunden Personen im Alter von 14—55 Jahren vor. Das hierzu notwendige Blut wurde den Versuchspersonen, die sich in nüchternem Zustand und vollständiger Körperruhe befanden, jeweils morgens 8 Uhr aus der Vena cubiti entnommen und 4—6 Stunden später untersucht. Einige Versuche zeigten nämlich, dass bei Einnahme einer eiweissreichen Mahlzeit die Nüchternwerte um ca. 1,5—2,5 mgr% ansteigen und dass nach starker körperlicher Anstrengung ein leichtes Absinken um ca. 1—1,5 mgr% stattfindet[1]). (Vgl. Tabelle 1.)

Aus meinen Versuchen (siehe Tabelle 2) geht hervor, dass der Polypeptid-N beim Normalen zwischen 5 und 10 mgr% schwankt. (Die gleichen Werte fanden *Hahn* und *Boneill.)* Der Mittelwert beträgt 8,085 mgr%.

Der Trichloressigsäure-Filtrat-N (der eigentliche Rest-N), weist einen Mittelwert von 31,23 mgr% auf und zeigt Schwankungen von 20—35 mgr%.

Der Wolframsäure-Filtrat-N schwankt zwischen 18—30 mgr% mit einem Mittelwert von 23,14 mgr%. Er repräsentiert diejenige Stickstoff-Fraktion des Serums, die man bei uns im allgemeinen als «Rest-N» bezeichnet.

Der Desaminierungs-Index (= D. I.) zeigt Werte von 0,18—0,33. Mittelwert: 0,26.

Der Polypeptidspiegel des Serums bei Nierenerkrankungen

Alle Autoren, die sich mit dem Verhalten des Serum-Polypeptidspiegels bei Niereninsuffizienz beschäftigen, stimmen darin überein, dass bei diesen Zuständen eine Erhöhung des Polypeptidspiegels stattfindet. Die Polypeptide werden ja normalerweise im Harn ausgeschieden. (Vgl. *Fiessinger, Duval, Roux, Goiffon.*) Eine Erhöhung des Polypeptidspiegels bei Niereninsuffizienz kann

---

[1]) Ersteres lässt sich durch die schon oben angeführte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für Polypeptide erklären, dagegen spielen beim Absinken der Polypeptid-N-Werte nach intensiver Muskelarbeit eventuell Permeabilitätsveränderungen der Nierengefässe eine Rolle.

daher durch Retention, d. h. mangelhaftes Ausscheidungsvermögen der Nieren erklärt werden. Es kommt aber bei schwerer Insuffizienz der Nieren auch zu einem gesteigerten toxischen Eiweisszerfall in dem betreffenden Organismus, so dass die Polypeptide des Serums auf diese Weise eine Vermehrung erfahren. Es herrscht jedoch noch keine Klarheit darüber, ob die Erhöhung des Polypeptid-N mit derjenigen des «Rest-N» und insbesondere mit derjenigen des Harnstoff-N parallel geht und dann vor allem bei Glomerulonephritis in Erscheinung tritt, oder ob eine Hyperpolypeptidämie unabhängig davon existieren und dann auch bei Genuinnephrosen auftreten kann.

Nach *Cristol* und *Puech* kommt eine Hyperpolypeptidämie vor allem bei Nephritiden mit «Rest-N»-Erhöhung vor, doch besteht *kein* Zusammenhang zwischen der Höhe der «Rest-N»-Werte und der Höhe des Polypeptid-N. Wohl aber besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Polypeptid-N und der Schwere der klinischen Erscheinungen, ein Zusammenhang, der viel enger ist, wie der zwischen «Rest-N» und den betreffenden klinischen Erscheinungen. Der Polypeptidspiegel soll im Laufe von Nierenaffektionen einen grossen prognostischen Wert besitzen, da sich jede Schwankung des Zustandes sofort im Polypeptid-N-Gehalt des Serums zeigt, und zwar viel deutlicher als in den anderen Anteilen des Nichteiweiss-N.

Nach *Fiessinger* und *Olivier* folgt auf eine Erhöhung des Polypeptidspiegels sofort ein Anstieg des «Rest-N» (infolge Ansteigens des Harnstoff-N), so dass sich der Desaminierungs-Index bei Nierenkranken nicht wesentlich verändert.

Dieser Ansicht schliesst sich auch *Larizza* an. Er gibt an, dass trotz absoluten Veränderungen der Anteil des Polypeptid-N am gesamten Nichteiweiss-N bei hyperazotämischen Nierenkranken im Bereich der Norm bleibt.

Benedetti dagegen stellt fest, dass eine Vermehrung der Polypeptide nicht nur bei hyperazotämischen Nierenerkrankungen vorkommt, sondern auch bei Genuinnephrosen deutlich nachweisbar ist. Bei Schrumpfnieren und chronischen Nephritiden gehen Hyperpolypeptidämie und «Rest-N»-Erhöhung nicht parallel und im Endstadium dieser Affektionen findet man sogar eine absolute und prozentuale Verminderung der Polypeptid-N-Werte, so dass der D. I. stark absinkt. Er folgert daraus, dass keine festen Beziehungen zwischen urämischen Erscheinungen und Höhe des Polypeptid-N bestehen.

Es folgt eine Zusammenstellung der von den verschiedenen Forschern bei Niereninsuffizienz gefundenen Polypeptid-N-Werte:

	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, pathologisch	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, normal
Cristol und Puech	bis 10,0 mgr% bei chron. Nephritis, 15—20 mgr% bei Urämie	2—3 mgr%
Fiessinger, Olivier und Herbain	bis 30,0 mgr% bei akuten und chron. Nephritiden	4—6 mgr%
Benedetti	bis 14,0 mgr% bei Nephrosen, bis 39,0 mgr% bei chron. Nephritiden u. Nierensklerosen	1,9—6,0 mgr%
Manzini	30—40 mgr% bei prim. und sek. Schrumpfnieren	3,2 mgr%
Larizza	4,5—5,0 mgr% bei chron, Nephritis, 7,0—15,5 mgr% bei Urämie	1—3 mgr%
Prunell y Srta. und Canale	6,3—40,0 mgr% bei Niereninsuffizienz verschiedenen Ursprungs	1,5—2,2 mgr%
Martens	12,75 mgr% bei terminaler Nierensklerose	1,24—5,85 mgr%
Taubes	bis 10,0 mgr% bei Niereninsuffizienz verschiedenen Ursprungs	0,0 mgr%
Goiffon und Spaey	6,5—8,5 mgr% bei Urämie	1,5—2,5 mgr%

Bei meinen Untersuchungen fand ich (siehe Tabelle 3 und 4), dass bei jeder Erhöhung des «Rest-N» bei Nierenkranken eine Erhöhung der Polypeptide erfolgt, dass aber auch bei nicht erhöhtem «Rest-N» bei den meisten Nierenerkrankungen, auch bei Nephrosen, eine Vermehrung der Polypeptide besteht, so dass man im Polypeptidspiegel einen äusserst feinen Gradmesser, auch für leichtere Niereninsuffizienzen, besitzt. Der Polypeptid-N des Serums geht den klinischen Erscheinungen bis zu einem gewissen Grade parallel, d. h. es bestehen auch bei nicht erhöhtem «Rest-N» oft klinische Zeichen einer Intoxikation, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Erbrechen, wobei dann immer die Polypeptide erhöht sind. Erfolgt später ein Anstieg des «Rest-N», so steigt auch der Polypeptid-N weiter an, doch nicht so schnell wie der «Rest-N», so dass der D. I. immer kleiner wird, je stärker sich die Hyperazotämie ausbildet. Eine Erhöhung des Polypeptidspiegels über die Norm gibt also Anlass zu Intoxikationserscheinungen; diese werden aber wesentlich verstärkt durch das Hinzu-

TABELLE 3

Der Polypeptid-N des Serums bei Nierenerkrankungen.

Fall	Diagnose und Alter	Wolframsäure-Filtrat-N in mgr%	Trichloressigsäure-Filtrat-N in mgr%	Polypeptid-N in mgr%	Desaminierungsindex
1	Chron. Nephritis, Hypertonie, 33 Jahre	31,92	45,36	13,44	0,30
2	Akute Nephritis nach Angina, 27 Jahre	25,90	39,20	13,30	0,34
3	Akute Nephritis, 24 Jahre	33,04	48,65	15,61	0,32
4	Art. sklerot. Schrumpfniere, Hypertonie, 69 Jahre	32,20	44,80	12,60	0,28
5	Chron. Nephritis, 31 Jahre	33,95	45,92	11,97	0,26
6	Chron. Nephritis, Richtung Schrumpfniere, 64 Jahre	40,74	53,34	12,60	0,24
7	Nephrosklerose, 46 Jahre	66,36	79,66	13,30	0,17
8	Genuine Nephrose, 49 Jahre	32,55	46,34	13,79	0,30
9	Chron. hämorrh. Nephritis, 17 Jahre	162,4	177,80	15,40	0,09
10	Scharlachnephritis, leichte Hypertonie, 21 Jahre	34,30	43,82	9,52	0,22
11	Beginnende art. skler. Schrumpfniere, 49 Jahre	25,76	34,58	8,82	0,25

kommen einer Erhöhung der anderen Bestandteile des Nichteiweiss-N, vor allem des Harnstoff-N. Bei Abfall des gesamten Nichteiweiss-N und Besserung des Zustandes deutet eine bestehen bleibende Polypeptid-N-Vermehrung auf eine immer noch weiter bestehende Nierenaffektion hin. Erst wenn der Polypeptid-N normale Werte erreicht, kann der Patient als geheilt gelten.

TABELLE 4

Das Verhalten des Serum-Polypeptid-N im Verlauf einer chronischen Nierenaffektion mit Exitus letalis.

Diagnose bei der Obduktion des 50jährigen Patienten:
Chronische Tubulonephritis mit Schrumpfniere. Lobäre und lobuläre Pneumonie, Pleuritis serofibrinosa.

Datum	Bemerkungen	Wolframsäure-Filtrat-N in mgr%	Trichloressigsäure-Filtrat-N in mgr%	Polypeptid-N in mgr%	Desaminierungsindex
5. 2. 40	Einweisung in die Klinik wegen chron. Nephritis	31,22	39,76	8,54	0,21
7. 2. 40		63,70	76,44	12,74	0,17
14. 2. 40		137,76	156,24	18,48	0,12
16. 2. 40		205,66	229,60	23,94	0,10
20. 2. 40		222,74	245,98	23,24	0,09
24. 2. 40		239,82	261,52	21,70	0,08
28. 2. 40	Beginn der Pneumonie	261,50	282,70	21,20	0,07
4. 3. 40		200,34	224,28	23,94	0,11
8. 3. 40		151,20	196,00	44,80 [1])	0,23
15. 3. 40		123,76	141,40	17,64 [2])	0,12
16. 3. 40	Exitus an Pneumonie				

Der Polypeptidspiegel des Serums bei Lebererkrankungen.

Die Leber spielt im intermediären Stoffwechsel und ganz besonders im Eiweisstoffwechsel eine bedeutende Rolle. Die zum Abbau bestimmten Eiweisskörper werden von ihr zu Aminosäuren abgebaut und einen Teil [3]) davon wandelt sie durch oxydative Desaminierung in Ammoniak, Kohlenoxyd und Wasser um.

Die Leber soll nun auch, nach Ansicht vieler Autoren, regulierend in den Polypeptidstoffwechsel eingreifen, indem sie die im Blute zirkulierenden Polypeptide fixiert, zu Aminosäuren abbaut und schliesslich in Harnstoff umwandelt.

Nach *Fiessinger* spielt die Leber bezüglich der Polypeptide die Rolle eines grossporigen *Filters*, der die Reinigung des Blutes von

[1]) Dieser hohe Wert ist durch die Pneumonie + Pleuritis und den damit verbundenen ausgedehnten endogenen Eiweisszerfall erklärbar.

[2]) Starke Senkung des Polypeptid-N nach subcutaner Na-Cl Infusion.

[3]) Der andere, wahrscheinlich grössere Teil wird von den Nieren umgebaut.

Polypeptiden langsam, nach mehreren Durchgängen, vollzieht und sie dann in Aminosäuren und Harnstoff umwandelt. Bei Leberinsuffizienz entsteht, je nach der Schwere des Falles, eine Erhöhung der Polypeptide, die ein wichtiges prognostisches Zeichen darstellt. Hierbei wird der D. I., der das Verhältnis von desaminablem zu desaminiertem Stickstoff ausdrückt, bedeutend grösser. *Fiessinger* gibt allerdings an, dass bei leichter und mittelschwerer Leberinsuffizienz, wie z. B. Ikterus catarrhalis, hypertrophischen und atrophischen Cirrhosen mit normalem Verlauf, keine merkliche Erhöhung der Polypeptide eintritt. Dagegen findet ein bedeutender Anstieg des Polypeptid-N in der Endphase der Cirrhosen und im Laufe von Ikterus gravis, besonders in den letzten Stadien, statt. Besteht gleichzeitig eine Mitbeteiligung der Nieren, so steigt auch der Harnstoff an und der D. I. wird wieder kleiner. Die starke Hyperpolypeptidämie bei schwerer Leberinsuffizienz besitzt ihren klinischen Ausdruck in einem Symptomkomplex, den er «cerebromenigeale Polypeptidotoxie» nennt und der jenem Zustand entspricht, welchen wir als Koma hepaticum bezeichnen. Die hierbei auftretenden Erscheinungen gleichen dem urämischen Symptomkomplex, doch kann man diesen ausschliessen, wenn keine Erhöhung des «Rest-N» vorhanden ist.

Prunell y Srta. und *Canale* bestätigen die Angaben *Fiessingers*, indem sie bemerken, dass die Erhöhung des Polypeptid-N bei Lebercirrhosen den Werten für den Harnstoff-N nicht parallel geht und dass allein aus der Hyperpolypeptidämie auf die Schwere der funktionellen Veränderungen der Leber geschlossen werden kann.

Nach *Martens*, welcher experimentelle Forschungen mit Hunden anstellte, wird bei Leberschädigungen zuerst das Fixationsvermögen der Leber für Polypeptide gestört und erst bei stärkerer Schädigung auch die synthetische Funktion betroffen.

Im Gegensatz dazu stellte *Larizza* nur bei ausgedehntem Leber-Carcinom und schwerer Leberstauung durch Herzinsuffizienz einen Anstieg der Serum-Polypeptide fest. Bei Cirrhosen, Ikterus und leichter Stauungsleber findet er kein deutliches Ansteigen des Polypeptidspiegels und auch der D. I. zeigt nach seinen Angaben keine wesentlichen Veränderungen. Er schliesst daraus, dass der Leber wahrscheinlich *keine* besondere Funktion bei der Regulierung des Polypeptid-N-Gehalts des Blutes zukommt, und dass der Polypeptidspiegel des Serums hauptsächlich vom endogenen Eiweisstoffwechsels abhängig ist.

Benedetti, der eine starke Erhöhung der Polypeptide bei Lebercirrhose und Hepatitis feststellt, sieht darin ebenfalls eher den Ausdruck eines gesteigerten Zellzerfalls, wie eine Verminderung der polypeptidofixatorischen Eigenschaft der Leber.

Es folgt eine vergleichende Uebersicht der von den verschiedenen Forschern bei Leberinsuffizienz gefundenen Werte:

	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, pathologisch	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, normal
Fiessinger, Olivier und Herbain	10—30 mgr% in der Endphase von Cirrhosen, bei Ikterus gravis in den letzten Stadien. D. I. 0,25—0,50	4—6 mgr% D. I. 0,20—0,25
Boneill	13—14 mgr% und mehr bei Cirrhosen und schwerem infekt. Ikterus. D. I. 0,35—0,40	7—10 mgr% D. I. 0,25—0,30
Benedetti	6—22 mgr% bei Cirrhosen und Hepatitis	1,9—6,0 mgr%
Larizza	5—10 mgr% bei Leber-Ca und Stauungsleber bei schwerer Herzinsuffizienz. D. I. 0,15—0,25	1—3 mgr% D. I. 0,04—0,1
Prunell y Srta. und Canale	2,0—12,8 mgr% bei Leberinsuffizienz verschiedenen Ursprungs	1,5—2,2 mgr%
Martens	7,5—10,4 mgr% bei Leberinsuffizienz verschiedenen Ursprungs	1,24—5,85 mgr%

Bei meinen Untersuchungen zeigte es sich (siehe Tabelle 5), dass eine Erhöhung des Polypeptidspiegels nur bei schwerster Leberschädigung eintritt, und zwar vor allem bei toxischer Leberschädigung und sehr fortgeschrittenen Cirrhosen, dass aber bei allen leichteren, mittelschweren und sogar schweren Fällen kein Ansteigen des Polypeptid-N über die Norm und keine Aenderung des D. I. erfolgt. Es scheint mir also wahrscheinlich, dass die Leber, welcher zweifellos bei der Entfernung der Polypeptide aus dem Kreislauf eine Funktion zukommt (vgl. die Arbeit von *Lançon* und seine Versuche an Hunden mit der Eck'schen Fistel), bei Schädigung ihre polypeptidabbauende Fähigkeit noch ziemlich lange beibehält, eventuell unterstützt durch kompensatorische Mehrleistung der Niere, und dass erst bei weitgehender Leberinsuffizienz eine Vermehrung der Polypeptide, hauptsächlich als Zeichen der Autolyse der Leber selbst, auftritt.

TABELLE 5

Der Polypeptid-N des Serums bei Krankheiten der Leber.

Fall	Diagnose und Alter	Wolframsäure-Filtrat-N in mgr%	Trichloressigsäure-Filtrat-N in mgr%	Polypeptid-N in mgr%	Desaminierungsindex
1	Mechan. Ikterus, Hepatitis, 73 Jahre	17,78	27,30	9,52	0,35
2	Lebercirrhose, Ikterus, 51 Jahre	18,13	24,54	6,41	0,26
3	Ikterus catarrhalis, 24 Jahre	25,58	34,30	8,71	0,26
4	Lebercirrhose, 63 Jahre	33,28	40,74	7,46	0,18
5	Lebercirrhose, 45 Jahre	22,68	31,78	9,10	0,29
6	Mechan. Ikterus, Hepatitis, 55 Jahre	30,94	40,32	9,38	0,23
7	Lebercirrhose, Ikterus, 61 Jahre	32,50	40,60	8,10	0,20
8	Schwere Lebercirrhose, 50 Jahre	39,90	53,06	13,16	0,25
9	Mechan. Ikterus, Hepatargie, 46 Jahre	20,51	32,06	11,55	0,36
10	Hepatozell. Ikterus, Tox. Leberschädigung, 41 Jahre	25,62	41,16	15,54	0,38

Der Polypeptidspiegel des Serums bei endogenem Eiweisszerfall

Die häufigste Ursache einer Erhöhung des Serum-Polypeptidspiegels ist im Körper stattfindender Zellzerfall mit nachfolgendem Eiweissabbau. Uebersteigt dieser die physiologische Grenze, so kann die Niere die im Uebermass gebildeten Polypeptide nicht schnell und reichlich genug ausscheiden und die Leber sie nicht in genügendem Masse fixieren. Der Polypeptidspiegel beginnt zu steigen und dies führt schliesslich, wie besonders französische Forscher beschreiben, zu Intoxikationserscheinungen, die sich in Benommenheit, Kachexie, konvulsivischen Zuckungen, Delirien und terminalem Koma äussern. Nach *Duval* und seinen Schülern findet dies bei postoperativen Zuständen, bei ausgedehnten Verbrennungen, bei schweren Körperverletzungen sonstiger Art und bei der Röntgenstrahlenkrankheit statt. Neben der Hyperpolypeptidämie findet sich dabei im Blut eine Polyglobulie, Senkung der Alkalireserve und Hypochlorämie., *Larizza* hingegen, und auch die deutschen Autoren, bestätigen zwar, dass bei Eiweisszerfall im Körper eine Vermehrung der Polypeptide eintritt, doch betrachten sie die-

selben nicht als toxisch, sondern als unvollständige Abbauprodukte des Zellstoffwechsels, die arteigen und somit nicht toxisch sind. Den D. I. findet Larizza durchweg stark erhöht, im Gegensatz zu seinen Untersuchungen bei Leberkranken, wo er nicht oder nur wenig erhöht war.

Eine Vermehrung der Polypeptide wird also festgestellt bei allen Krankheitsprozessen, wo autolytischer Gewebs- und Eiweisszerfall vorkommt, so bei Verbrennungen, Verletzungen, bei erosiven und ulcerösen Dermatosen, bei Röntgenbestrahlung, malignen Tumoren, Myomnekrosen, Stieldrehung von Ovarialtumoren und Leukämien. Auch bei fieberhaften Infektionskrankheiten, in den letzten Monaten der Gravidität durch Autolyse im Bereich der Placenta, bei Eklampsie, bei Hungerzuständen und Diabetes wurde eine Hyperpolypeptidämie bemerkt. Sodann fand man eine Polypeptidvermehrung bei mehreren neurologischen Affektionen, bei verschiedenen Geisteskrankheiten, bei meningitischen und encephalitischen Alterationen.

Es folgt wiederum eine vergleichende Uebersicht verschiedener, bei endogenem Eiweisszerfall festgestellter Polypeptid-N-Werte:

	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, pathologisch	Serum-Polypeptid-N-Spiegel, normal
Puech	10—20 mgr% bei Rö-Bestrahlung, 10—13 mgr% bei Infektionskrankheiten. Bei Carcinomen keine deutliche Erhöhung	2—3 mgr%
Hahn	über 10 mgr% bei Tbc, Carcinomen im ulcerösen Stadium, eitrigen Nierenerkr. u. Eiterungen versch. Ursprungs	10 mgr%
Larizza	5—10 mgr% bei Malignomen, Leukämien und versch. Lungenaffektionen mit Gewebszerfall	1—3 mgr%
Prunell y Srta. und Canale	3—4 mgr%, 2—4 Tage nach Operationen	1,5—2,2 mgr%
Lambret und Driessens	5—12 mgr%, 3 Tage nach Operationen (2—10 mal mehr wie vor Operation)	2—5 mgr%
Martens	bei Carcinomen keine bemerkenswerte Erhöhung	1,24—5,85 mgr%
Goiffon und Spaey	5—7 mgr% nach Operationen, 8,5 mgr% bei ausgedehnten Verbrennungen	1,5—2,5 mgr%
Duval und Roux	5—7 mgr% nach Operationen, Vermehrung bei Carcinomen	2,0 mgr%

TABELLE 6

Der Polypeptid-N des Serums bei endogenem Eiweisszerfall.

Fall	Diagnose und Alter	Wolframsäure-Filtrat-N in mgr%	Trichloressig-säure-Filtrat-N in mgr%	Polypeptid-N in mgr%	Desaminierungsindex
1	Ca recti, 75 Jahre	22,19	35,98	13,79	0,38
2	Ca oesophagi, 64 Jahre	33,32	45,78	12,46	0,27
3	Ca ventriculi mit Lebermet., 58 J.	25,34	40,18	14,84	0,37
4	Ca recti, 74 Jahre	27,58	38,92	11,34	0,29
5	Ca pulmonum, 45 Jahre	30,80	47,04	16,24	0,35
6	Ca recti mit Lebermet., 55 Jahre	23,52	39,90	16,38	0,41
7	Struma maligna, 66 Jahre	34,86	47,88	13,02	0,27
8	Ganglioneuroma embryon. symp., mit multipl. Knochenmet., 29 Jahre	19,46	34,30	14,84	0,43
9	Branchiogenes Ca, 51 Jahre	34,44	42,84	8,40	0,20
10	Postpneumon. Pleuritis seros., 19 J.	19,74	39,06	19,32	0,49
11	Chron. Pneumonie, Pleuritis, 64 Jahre	60,41	78,68	18,27	0,23
12	Lungenabscess, Pyopneumothor., 46 J.	36,54	59,36	22,82	0,38
13	Tbc pulmon., florid, Empyem, 26 Jahre	18,03	34,06	16,03	0,47
14	Tbc pulmonum, 49 Jahre	32,76	46,06	13,30	0,29
15	Encephalitis leth., 43 Jahre	89,32	108,08	18,76	0,17

Zu meinen Untersuchungen (siehe Tabelle 6) zog ich hauptsächlich Patienten mit malignen Tumoren heran, vor allem Carcinomen, wobei fast überall eine merkliche Erhöhung des Polypeptid-N festzustellen war. Nur ein Fall, ein Patient mit einem branchiogenen Carcinom, wies einen normalen Polypeptidspiegel auf, doch stand die Affektion hier noch ganz am Anfang. Der «Rest-N»

hielt sich bei allen Fällen in normalen Grenzen, so dass der D. I. durchschnittlich beträchtlich höhere Werte zeigte, wie normal. Die Frage, ob sich die Dosierung der Polypeptide zur Frühdiagnose von Carcinomen eignet, d. h., ob der Polypeptidspiegel schon in einem Stadium der Krankheit erhöht ist, bei dem noch keine subjektiven Beschwerden aufgetreten sind, muss offengelassen werden. Sicher ist, dass der Polypeptidspiegel ein ziemlich genaues Mass für den stattfindenden Eiweisszerfall darstellt.

Ich untersuchte weiter einige Fälle von Pleuritis, Pneumonie und Lungentuberkulose, bei welchen eine beträchtliche Erhöhung der Polypeptide beobachtet werden konnte, die ebenfalls parallel ging mit der Schwere des autolytischen Prozesses. Der «Rest-N» wies hierbei ebenfalls normale Werte auf, bis auf einen Fall von chronischer Pneumonie und Pleuritis, wo er auf 60,41 mgr% anstieg.

Schliesslich untersuchte ich noch einen Fall von Encephalitis epidemica mit hohem Fieber und 8tägiger Nahrungsverweigerung, wobei sich eine Erhöhung des Polypeptid-N auf 18,76 mgr% zeigte, aber auch ein Anstieg des «Rest-N» auf 89,32 mgr%.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass bei lokalisiertem Eiweisszerfall, wie dies bei den Malignomen und den untersuchten Affektionen des Respirationssystems der Fall ist, eine Erhöhung des Polypeptid-N erfolgt, ohne zunächst eine «Rest-N»-Vermehrung mit sich zu bringen. Erst wenn der Eiweisszerfall generalisiert ist, wie z. B. bei hochgradiger Inanition oder langdauernden, fieberhaften Erkrankungen, steigt auch der «Rest-N» an, und zwar schneller als der Polypeptid-N, so dass der sonst stark erhöhte D. I. absinkt.

Zusammenfassung.

Der Polypeptid-N-Spiegel des menschlichen Serums schwankt normalerweise zwischen 5—10 mgr% Eine Vermehrung des Polypeptid-N findet sich bei folgenden pathologischen Zuständen:

1. *Niereninsuffizienz.*

Das erste Zeichen einer beginnenden Niereninsuffizienz besteht nach meinen Untersuchungen in einer Erhöhung des Serum-Polypeptidspiegels. Erst bei stärkerer Insuffizienz beginnen auch die anderen Bestandeile des Nichteiweiss-N, besonders der Harnstoff, zu steigen, und zwar rascher als der Polypeptid-N. Erfolgt eine Besserung der Zustandes, so geht zuerst der «Rest-N» [1]) auf die Norm zurück und erst bei vollständiger Heilung auch der Polypeptid-N. Der Polypeptid-N ist also ein weitaus feinerer Indikator für pathologische Zustände der Niere als der «Rest-N».

2. *Leberinsuffizienz.*

Bei geringen und mittleren Graden von Leberschädigung zeigt der Polypeptidspiegel keine Erhöhung, die polypeptidolytischen Fähigkeiten der Leber scheinen also erhalten zu bleiben. Erst bei weitgehender Leberschädigung tritt eine Erhöhung des Polypeptidspiegels ein, die aber hauptsächlich auf autolytischen Zerfall des Lebergewebes selbst zurückzuführen ist.

3. *Eiweisszerfall.*

Bei sämtlichen pathologischen Eiweisszerfallsprozessen im menschlichen Körper findet eine Erhöhung des Polypeptid-N statt, die der Grösse des betreffenden Herdes parallel geht. Praktisch verwendbar ist daher hier die Polypeptid-N-Bestimmung z. B. zur Diagnose okkulter eitriger Prozesse. Der «Rest-N» pflegt sich bei allen derartigen Affektionen in normalen Grenzen zu halten und steigt nur an, wenn eine Generalisierung des Prozesses erfolgt.

* * *

Meine Untersuchungen zeigen, dass die Bestimmung der Polypeptide des Serums eine Bereicherung der chemischen Diagnostik auf fast allen Gebieten der Medizin darstellt. Die Hyperpolypeptidämie ist zwar nach meiner Ansicht kein Krankheitsbild, wie es von vielen französischen Autoren behauptet wird, sondern bei einer ganzen Reihe von Krankheiten ein *Symptom*, das aber wichtige diagnostische und vor allem auch prognostische Bedeutung hat.

[1]) «Rest-N» = Harnstoff-N + Harnsäure-N + Kreatinin-N + Aminosäuren-N. Vgl. Anmerkung [2]), S. 14.

Was die Toxizität der Polypeptide anbelangt, so ist eine solche sicher vorhanden, sobald die Polypeptide ein gewisses Mass überschreiten. Toxische Eigenschaften scheinen hauptsächlich den höheren grossmolekularen Polypeptiden zuzukommen (vgl. *Goiffon* und *Spaey*), und die Annahme liegt nahe, dass derartige Polypeptide eine ähnliche Wirkung hervorrufen wie artfremde Eiweisskörper. Auf diesem Gebiet sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig.

Dem Desaminierungs-Index $= \frac{\text{Polypeptid-N}}{\text{Gesamten Nichteiweiss-N}}$ scheint keine wesentliche *praktische* Bedeutung zuzukommen, da der Nenner dadurch, dass er die Summe einer ganzen Reihe von N-Fraktionen darstellt, schon beim Gesunden erhebliche individuelle Schwankungen zeigt, so dass bei pathologischen Fällen, wo auch eine Aenderung des Zählers eintritt, die Angabe des D. I. kaum zur Klärung der Verhältnisse beitragen kann.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden: Ueber die Struktur der Proteine. Ztschr. f. phys. Chem., 128, 1923. — Weiterer Beitrag zur Struktur der Proteine. Ibid., 168, 1927.
2. Becher, E. und Herrmann, E.: Der freie und gebundene Amino-N im enteiweissten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 171, 1931 und 173, 1932.
3. Benedetti, G.: La polipeptidemia in vari stati morbosi. Archivio pat. e clin. med., 16, 1936. — La polipeptidemia nelle nefropatie. Riforma Medica, Nr. 30, 1936.
4. Binet, L. und Burstein, M.: Action du poumon sur les polypeptides. Application à l'étude des brûlures. C. R. Soc. Biol., 121, 1936.
5. Blau: A study of the occurence of peptide nitrogen in the blood. J. of biol. Chem., 56, 1923.
6. Boneill: Zit. nach Fiessinger, J. d. Pract. Paris, Nr. 5, 1939.
7. Burstein: Zit. nach Fiessinger, J. d. Pract. Paris, Nr. 5, 1939.
8. Ciocalteu, V. und Tanasesco, Gh.: Recherches sur les limites de la réaction utilisée pour la mesure de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. C. R. Soc. Biol., 123, 1936. — Technique pour le dosage de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. Ibid., 125, 1937.
9. Claude, Dublineau, Masquin und Bonnard: Recherches sur les polypeptides du sang et du liquide céphalorachidien dans quelques psychoses alcooliques. C. R. Soc. Biol., 110, 1932.
10. Cristol, P.: Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protidique. Thèse de Montpellier, 1926. — Sur l'existence et la signification de l'hyperpolypeptidémie chez les néphritiques. Presse Méd., p. 307, 1933. — Sur l'intoxication par les polypeptides. Ibid., Nr. 55, 1935.
11. Cristol und Puech: Peut-on mettre en évidence les polypeptides dans le sang? Bull. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, 7, 1925. — Signification de l'indice de polypeptidémie et de l'indice de désamination. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 1926. — Troubles du métabolisme azoté intermédiaire en pathologie. Recherches expérimentales et cliniques sur les polypeptides du sérum sanguin. Acad. des Sc. de Montpellier, 1929.
12. Duval, P.: Polypeptidémie dans les brûlures graves. Bull. Soc. de Chir., 1933.
13. Duval, Roux, Goiffon: Essai sur l'intoxication par les polypeptides. Presse Méd., p. 1785, 1934.
14. Edelbacher, S.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, Berlin, 1936.
15. Etienne-Martin: Les polypeptides de protéolyse tissulaire sont-ils toxiques? Presse Méd., Nr. 69, 1938.
16. Etienny, Jean und Jalibert: La polypeptidémie pendant la gestation normale. C. R. Soc. Biol., 123, 1936.
17. Fiessinger, N.: L'intoxication par les polypeptides. Presse Méd., p. 1787, 1934. — Les polypeptidémies. J. d. Pract., Paris, Nr. 5, 6, 7, 1939.

18. Fiessinger und Gaydos: Les polypeptides sériques. Presse Méd., Nr. 24, 1937.

19. Fiessinger, Herbain und Lançon: Evolution de la polypeptidémie chez les chiens, porteurs de fistule d'Eck. C. R. Soc. Biol., 109, 1932. — Evolution de la polypeptidémie après hépatectomie totale chez le chien. Ibid., 110, 1932. — La traversée hépatique des polypeptides. Arch. internat. de Pharm. et de Thér., 43, 1932.

20. Fiessinger, Michaux und Herbain: La barrière méningée aux polypeptides. C. R. Soc. Biol., 103, 1930.

21. Fiessinger, Olivier und Herbain: L'indice de désamination sanguin comme épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 1926. — Les Diagnostiques biologiques, Paris, 4e Ed., 1938.

22. Fischer, E.: Zit. nach Oppenheimer, Grundriss der organischen Chemie, 1930.

23. Folin, O.: A new colorimetric method for the determination of the amino-acid nitrogen in blood. J. of biol. Chem., 51, 1922.

24. Goiffon, R. und Spaey, J.: Mesure de l'index tyrosine des polypeptides sériques. Bull. Soc. Chim. Biol., Paris, 16, 1934. — Détermination colorimétrique de l'index tyrosine des polypeptides urinaires. Ibid., p. 1686.

25. Gukelberger, M.: Ueber die Verwendbarkeit der Donaggio-Reaktion im Blutserum und über deren Eignung zum Nachweis feiner kolloidaler Vorgänge. Helv. Med. Act., 6, 1939.

26. Hahn, A.: Ueber eine Vereinfachung des Kjeldahlverfahrens, insbesondere zur Bestimmung des Reststickstoffs. Dtsch. Med. Wschr., Nr. 16, 1920. — Der Doppel-Stickstoff, ein Diagnostikum für endogenen Eiweisszerfall, insbesondere für okkulte eitrige Prozesse. Biochem. Ztschr., 121, 1921.

27. Hiller, A. und Van Slyke, D. D.: A study of certain protein precipitants. J. of biol. Chem., 53, 1922.

28. Hülse und Strauss: Ueber die Wirkung höherer Eiweisspaltprodukte auf den Blutdruck und ihr Vorkommen im Blute bei hypertonischen Nierenkranken. Z. f. d. ges. exper. Med., 39, 1924.

29. Kotschneff, N. F.: Das Verhalten verschiedener Organe gegenüber dem Amino-Stickstoff des Blutes nach Versuchen an angiostomierten Hunden. Pflüg. Arch., 214, 1926. — Weitere Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Eiweissabbauprodukte im Intermediärgebiet nach Versuchen an angiostomierten Hunden. Ibid., 218, 1928.

30. Krebs: Zit. nach Edelbacher, Lehrbuch d. phys. Chem., S. 210.

31. Lambret, O und Driessens, I.: L'hyperpolypeptidémie secondaire aux opérations chirurgicales. C. R. Soc. Biol., 104, 1930. — L'hyperpolypeptidémie par injections intrapéritonéales de peptone chez le lapin. Ibid., 120, 1935.

32. Lambret, Driessens und Cornillot: Action de l'irradiation infrarouge sur l'hyperpolypeptidémie secondaire aux brûlures étendues. C. R. Soc. Biol., 127, 1938.

33. Lambret, Driessens und Malatray: Diminution, sous l'action de l'insuline seule ou associée au glucose, de l'hyperpolypeptidémie secondaire aux destructions cellulaires. C. R. Soc. Biol., 123, 1936.

34. Lançon, R.: Etude de l'Intoxication par les Polypeptides. Thèse de Paris, Nr. 393, 1934.

35. Larizza, P.: Studien über den Polypeptid-Stickstoff des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 186, 1937. — Untersuchungen über den Rest-N des Blutes und seiner Hauptkomponenten. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 107, 1939.

36. Maignon, F.: La polypeptidémie au cours du choc anaphylactique. C. R. Soc. Biol., 121, 1936.
37. Manzini: Boll. Soc. It. biol. sperim., 9, 1934.
38. Marino: Archivio farm. sper., 59, 1935.
39. Martens, R.: Contribution à l'étude de l'azote peptidique dans le sang. Bull. Soc. Chim. Biol., 10, 1928. — Contribution à l'étude de la fonction protéopexique du foie. Ibid., 12, 1930. — Rôle de la paroi intestinale et du foie lors de la résorption des produits de digestion des protéides. Ibid., 13, 1931. — Variation du taux de l'azote peptidique au cours du choc sérique et histaminique chez le chien. Ibid., 13, 1931.
40. Nicolesco, Heresco und Barbilian: Valeur diagnostique et pronostique de la polypeptidémie dans les maladies infectieuses. Presse Méd., Nr. 57, 1937.
41. Nicolesco, Strat, Heresco: Modifications de la polypeptidémie par la chloruration dans les néphrites mercurielles et glomérulo-néphrite. Presse Méd., Nr. 88, 1937.
42. Nonnenbruch, W.: Ueber die klinische Bedeutung der Rest-N-Bestimmung und der extrarenalen Azotämien. Ztschr. f. klin. Med., 131, 1936.
43. Olivier und Herbain: Exploration de la fonction protéique du foie par l'étude de l'indice de désamination. C. R. Soc. Biol., 95, 1926.
44. Oppenheimer, C.: Grundriss der organischen Chemie, Leipzig, 1930.
45. Ornstein, I. und Vascauteanu, E.: Sur la polypeptidémie dans la pellagre. C. R. Soc. Biol., 121, 1936.
46. Prunell y Srta. und Canale, F.-C.: La hiperpolipeptidemia en los postoperatorios, en las nefritis uremígenas y en las insuficiencias hepáticas. Act. d. Congr. intern. de Biol. de Montevideo, 1930.
47. Sannicandro: Fisiol. e Med., 4, 1933.
48. Taubes: Eine Mikromethode zur Bestimmung des Doppel-(Differenz)-Stickstoffes. Wiener klin. Wschr., 1, 1934.
49. Terroine: Zit. nach Fiessinger, J. d. Pract., Nr. 5, 1939.
50. Wolff, E.: Sur l'Albumosémie à l'état physiologique et pathologique. Ann. de Méd., Paris, 10, 1921.